10/524147

DT05 Rec'd PCT/PTO 11 FEB 2005

Chemische Verbindungen enthaltend Tocopherol sowie zumindest einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff

Die Erfindung betrifft chemische Verbindungen enthaltend Tocopherol sowie zumindest einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, Verfahren zur Herstellung dieser chemischen Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel bzw. Prodrug.

Bei der Verwendung dieser chemischen Verbindungen als Arzneimittel bzw. Prodrug entfaltet Tocopherol die Wirkung eines Antioxidans, wogegen der weitere pharmazeutische Wirkstoff vorzugsweise ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer (NSAID) ist, der mit Tocopherol direkt oder über einen Spacer verknüpft ist. Diese "chemisch fixierte Kombination zweier pharmazeutischer Wirkstoffe" führt zu wirksameren sowie besser verträglichen Derivaten. Im Organismus des Patienten werden aus den hier beanspruchten Verbindungen durch metabolische Vorgänge, wie die enzymatisch katalysierte Esterhydrolyse, der pharmazeutische Wirkstoff und Tocopherol freigesetzt, welche dann ihre bekannten Wirkungen entfalten können. Die Erhöhung der Wirksamkeit ergibt sich aus der Optimierung der physikochemischen Parameter und der sich hieraus ergebenden verbesserten Resorption und Aufnahme der Wirkstoffe durch das Zentralnervensystem (ZNS). Die verbesserte Verträglichkeit ist vor allem auf die Verringerung möglicher, lokaler toxischer Effekte, wie beispielsweise die Verringerung lokal bedingter toxischer Effekte der NSAID-Komponente im Gastrointestinaltrakt durch Maskierung der Carbonsäurefunktion, sowie die Reduktion der Wirkstoff-Konzentration in der Peripherie durch erhöhte Aufnahme der Verbindungen im ZNS zurückzuführen.

Die Erfindung bezieht sich weiters auf ein Verfahren zur Herstellung der vorgenannten chemischen Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneistoffe bzw. Prodrugs zur Behandlung oder Prophylaxe von degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Morbus Alzheimer, Lewy Body Demenz, Parkinson'schen Erkrankung, Morbus Huntington (Chorea), Multisystem-Atrophie und anderen ähnlichen Erkrankungen wie auch bei durch TNF(Tumor Nekrose Faktor)-alpha, IL(Interleukin)-1 beta, IL(Interleukin)-6 und oder IL(Interleukin)-8 bedingten Krankheiten oder anderen Gebrechen wie Schmerz, Diabetes etc.. Auch und besonders die Verwendung der erfindungsgemäßen chemischen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Radikalstress

beeinflussten Krankheiten, wie bei Erkrankungen der Atemwege, wie Lungenentzündung, des Verdauungssystems, des Blutgefässsystems, wie Leukämie, Hämoglinopathie, des Bindegewebes, wie Rheumatismus, der Augen, wie bei Linsentrübung, sind Gegenstand der Erfindung. Die erfindungsgemäßen chemischen Verbindungen eignen sich ausdrücklich zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen Entzündungen und/oder oxidativer Stress auftreten. Daher umfasst die Erfindung die Herstellung und die Verwendung dieser chemischen Verbindungen im Falle aller hier durch Überbegriffe berührten und weiter unten genannten Bedingungen.

Im folgenden wird der medizinische Hintergrund der Erfindung näher erläutert.

Entzündliche Prozesse spielen bei den genannten neurodegenerativen Erkrankungen in mehrerer Hinsicht eine wesentliche Rolle. In früheren Arbeiten wurde postuliert, dass im Gehirn entzündliche Prozesse nur im Falle einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke auftreten. Später wurde jedoch nachgewiesen, dass das Gehirn eigene inflammatorische Prozesse in Gang setzen und erhalten kann.

Nun ist bekannt, dass Entzündungsprozesse besonders im Fall der Alzheimer'schen Krankheit sehr maßgeblich am Beginn und Fortschritt der Krankheit beteiligt sind. Dies ist durch eine Reihe von epidemiologischen Studien belegt (McGeer, 1992, Akiyama 2000). Die These, dass NSAIDs eine positive Wirkung auf den Verlauf der Alzheimer'schen Krankheit haben, wird auch dadurch unterstützt, dass im Cortex von Alzheimer Patienten und älteren Kontrollpatienten, die sowohl neurofibrilläre Tangles (NFTs) als auch β-Amyloid Plaques hatten, die geschätzte Zahl der Synapsen, ermittelt auf Basis von immunhistochemischen Daten bzw. der Synapsenverlust viel stärker mit Entzündungsmarkern als mit dem Vorkommen von NFTs und β-Amyloid Ablagerungen korreliert (Rogers et al. 1995).

Entzündungsreaktionen sind zum Teil wohl auch im Fall der Alzheimer'schen Krankheit eine Folgeerscheinung der zum Teil bereits existierenden Schäden. Dennoch bietet das Gehirn im Fall der Alzheimer'schen Erkrankung, wie bei einigen entzündlichen Krankheiten, wie Asthma, Arthritis, ... in anderen Körperregionen eine Anzahl von Möglichkeiten zur Entstehung von Entzündungen, die

dann größeren Schaden als die ursprünglichen pathologischen Veränderungen anrichten können. Es wird vielfach angenommen, dass β-Amyloid Plaques zwar notwendig aber nicht ausreichend zur Auslösung und zum Voranschreiten der Alzheimer'schen Krankheit sind. Entzündungsreaktionen sind in diesem Zusammenhang ein höchst wahrscheinlicher, ebenfalls zur Entstehung des Krankheitsbildes notwendiger komplementärer Faktor (Rogers et al. 1995). Interessant ist, dass die Toxizität von β-Amyloid nach der Aktivierung von im Gehirn vorkommenden Komplementproteinen um das bis zu Tausendfache ansteigt (Shalit et al. 1994). Aggregiertes β-Amyloid ist wesentlich toxischer als - leichter lösliches - nicht aggregiertes. In vitro konnte nachgewiesen werden, dass das Komplement Protein C1q die Aggregation von β-Amyloid verstärkt (Webster et al. 1994). Besonders wichtig erscheint dies, wenn man bedenkt, dass aggregiertes β-Amyloid C1q aktiviert (Jiang et al. 1994). Auch die tau-Pathologie, die neben β-Amyloid bei der Neurodegeneration eine wesentliche Rolle spielt, steht eng mit entzündlichen Prozessen und der Aktivierung des Komplementsystems im Zusammenhang (Shen et al. 2001).

Bei entzündlichen Prozessen werden proinflammatorische Cytokine, wie Interleukin 1, Tumor-Nekrose-Faktor Alpha von verschiedenen Zelltypen als Antwort auf entsprechende Stimuli, (zu welchen beispielsweise Lipopolysaccharid, sowie verschiedene Formen von Zellstress zählen, ausgeschüttet. Eine vermehrte Ausschüttung der genannten Cytokine steht neben den oben genannten neurodegenerativen Prozessen im Zusammenhang mit diversen Krankheiten, wie beispielsweise Rheumatoide Arthritis, Paget-Krankheit, Osteoporose, multiples Myelom, Uveitis, akute oder chronische myelogene Leukämie, Verlust von Beta Zellen, auch als Begleiterscheinung des insulinabhängigen Typ I Diabetes, Osteoarthritis, Rheumatoide Spondylitis, Gichtarthritis, entzündliche Darmkrankheiten, Atemnotsyndrom der Erwachsenen, Psoriasis, Morbus Crohn, Heuschnupfen, Ulcerative Colitis, Anaphylaxie, Kontaktdermatitis, Asthma, Muskeldegeneration, Kachexie, Reiter Syndrom, Typ I und Typ II Diabetes, Abstossungsreaktionen, Reperfusionsschäden nach Ischämie, Atherosklerose, Hirntrauma, Multiple Sklerose, Zerebrale Malaria, Sepsis, Septischer Schock, Toxisches Schocksyndrom, infektionsbedingtes Fieber und Myalgie sowie Infektionen mit verschiedenen Viren (HIV

1, HIV 2, HIV 3, CMV, Influenza-, Adeno- und Herpes-Viren. Die Erfindung bezieht sich daher auch auf die Verwendung der erfindungsgemäßen chemischen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der eben genannten Erkrankungen.

Oxidativer Stress stellt bei neurodegenerativen Erkrankungen sowohl im Anfangsstadium als auch später einen besonders wichtigen Faktor dar (Butterfield et al. 2002). Eine Reihe von anatomischen, physiologischen und biochemischen Eigenschaften lassen das Zentralnervensystem im Hinblick auf durch Radikale hervorgerufene Schäden besonders gefährdet erscheinen: Das Gehirn verbraucht im Vergleich zu anderen Körperregionen besonders viel Sauerstoff. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies einen Anteil von 20 % des gesamten O_2-Bedarfs bei nur 2 % Anteil an Körpergewicht. Die Folge ist ein besonders großes Potential zur Entstehung von Radikalen. In diesem Zusammenhang wurde nachgewiesen, dass mehrere zelluläre Bestandteile durch oxidativen Stress verändert sind: Proteine (Markesbery and Carney 1999), Lipide (Sayre et al. 1997, Montine et al. 1998, Mc Kracken et al. 2001), Kern- sowie mitochondriale DNA (Mecocci et al. 1994, Gabbita et al. 1998) und RNA (Nunomura et al. 1999) sind - wie mehrfach durch Literatur belegt - betroffen. Was Präventivmassnahmen betrifft, so ist die Verringerung von oxidativem Stress um das Schlaganfallrisiko zu verringern (Chen und Zhou 2001, Mattson et al. 2001) sehr sinnvoll. Aber auch bei und unmittelbar nach der Ischämie entstehen radikale Sauerstoffverbindungen (ROS), die sich schädlich auf das Überleben der Nervenzellen auswirken. Die daraus resultierenden zellbiologischen Veränderungen halten meist länger an als die Exzitoxizität selbst. Im Zuge der bei der Hypoxie auftretenden Lipidperoxidation entstehen toxische Reaktionsprodukte, wie der Aldehyd 4-Hydroxynonenal (Mc Kracken et al. 2001), der sowohl nekrotischen als auch apoptotischen Zelltod herbeiführt. Auch andere in der Akutphase auftretende Faktoren sind mit großer Wahrscheinlichkeit maßgeblich durch antioxidativ wirkende Substanzen positiv beeinflussbar (El Kossi und Zakhary MM 2001). Oxidativer Stress spielt somit bei durch Schlaganfall bedingten Schäden sowohl in den ersten Stunden als auch über langlebigere Reaktionsprodukte noch Tage später eine wesentliche Rolle.

Durch Messungen des 8-Hydroxyguanosin (8OHG)-Gehalts konnte belegt werden, dass erhöhter oxidativer Stress ein sehr frühes

Merkmal der Alzheimer'schen Erkrankung ist (Nunomura et al. 2001). Die Entstehung der Hauptkomponenten der beiden am besten anerkannten Theorien für die Alzheimer'sche Krankheit, sowohl die β-Amyloid- als auch die tau-Pathologie stehen, wie durch mehrere Literaturstellen belegt, offenbar eng mit oxidativem Stress in Verbindung (Pappolla MA et al. 2002). Besonders in den frühen Phasen der Alzheimer'schen Krankheit - noch vor der Entstehung von extrazellulären β-Amyloid Ablagerungen - kommt es zur intrazellulären Anreicherung von β-Amyloid (Gouras et al. 2000). Da der oxidative Stress auch während dieses frühen Krankheitsstadiums besonders ausgeprägt ist, ist ein Zusammenhang zum Beispiel über an β-Amyloid (Nunomura et al. 2001,) oder neurofibrilläre Tangles (Sayre et al. 2000) gebundene Metallionen, die dann direkt Wasserstoffperoxid bilden können, sehr wahrscheinlich. Die Fehlfunktion von Mitochondrien ist eine andere gut belegbare Erklärung für den so früh verstärkt auftretenden Radikalstress (Hirai et al. 2001).

α-Synuclein, das ebenfalls stark zur Aggregation neigende Protein, das im Mittelpunkt der Pathologie der Parkinson'schen Krankheit steht, führt auch zur Verstärkung des oxidativen Stress. Sogar zum Teil nicht direkt mit α-Synuclein zusammenhängende in vivo- als auch in vitro-Studien belegen, dass oxidativer Stress ein früher und sehr markanter, nachweisbarer Parameter bei der Entstehung der Parkinson'schen Krankheit ist (Migliore et al. 2002,Munch et al. 2000, Roghani and Behzadi 2001).

Ausser den genannten Erkrankungen im Bereich der Neurodegeneration kann oxidativer Stress zu Arrhythmien, Myokardinfarkt, Arteriosklerose, Lungenentzündung, Zerebralen Ödemen, Hämorrhagischen und nicht Hämorrhagischen Infarkten, wie Schlaganfall, Erkrankungen der Magenschleimhaut, der Pankreas, Zirrhosen, Leukämie, Hämoglobinopathie, Sepsis, verschiedenen Formen von Diabetes, Stressreaktionen, Erkrankungen des Ausscheidungssystems, wie Nierenentzündung, Nierenversagen, Erkrankungen des Stützapparats, wie Rheumatismus, der Sinnesorgane, wie Linsentrübung, führen, bzw. einen wesentlichen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten oder auch den Verlauf der Genesung beeinflussen.

Der langfristige Gebrauch von non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) ist mit einer recht ausgeprägten Gastrotoxizität

verbunden. Bei länger-dauernden Behandlungen kommt es relativ oft zu Irritationen der Magenschleimhaut, zu Magenblutungen sowie zur Bildung von Ulzera. Die zweithäufigste Ursache von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sind NSAIDs. Die auftretenden Blutungen können lebensbedrohlich sein. Diese Tatsache stellt ein wesentliches Problem dar, da im Fall von neurodegenerativen Erkrankungen fast nur längerfristige Behandlungen sinnvoll erscheinen.

NSAIDs, wie Ibuprofen, nehmen in den Statistiken zu Arzneimittelnebenwirkungen prominente Positionen ein. Einem Bericht im New England Journal of Medicine zufolge sterben in den USA jährlich 16 000 Menschen an den Nebenwirkungen von NSAIDs (Wolfe et al. 1999).

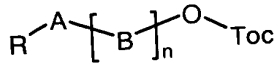
Die Toxizität von einigen Ibuprofen-Derivaten ist, wie durch Literatur belegbar, verglichen mit Ibuprofen deutlich geringer (Lolli et al. 2001).

Die Verwendung von NSAIDs ist wie eingangs erwähnt eine durchaus interessante und realistische Möglichkeit zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Antioxidativ wirkende Stoffe wie Vitamin E und andere stellen ebenfalls wie bereits erwähnt einen vielversprechenden Ansatz dar. Dennoch ist die Effektivität beider Behandlungsstrategien dadurch begrenzt, dass diese Wirksubstanzen, insbesondere die NSAID, nur in sehr begrenztem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins ZNS gelangen können.

Eine Strategie zur Verbesserung der Passage der Blut-Hirn-Schranke ist die Bildung von Prodrugs, d.h. von Verbindungen, welche selber keine bzw. nur geringe biologische Aktivität aufweisen. Erst durch metabolische Vorgänge werden die eigentlichen Wirkstoffe freigesetzt und können dann ihre Wirkung entfalten (Albert, 1958). Die beanspruchten Verbindungen stellen sogenannte "Carrier-Mutual-Prodrugs" dar, d.h. NSAID und Tocopherol sind erfindungsgemäß jeweils als Carrier der anderen Komponente anzusehen. Um die der Eigenschaften der Verbindungen noch in größerem Ausmaß varrieren zu können, wurden in Ergänzung zu den Zweikomponenten-Prodrugs erfindungsgemäß auch Derivate mit einem Spacer zwischen den Wirkstoffgruppen und damit ein Dreikomponenten-Prodrug dargestellt. Durch den Spacer können nicht

nur Resorption und ZNS-Gängigkeit, sondern auch Hydrolyseausmaß und -geschwindigkeit modifiziert werden.

Gegenstand der Erfindung sind chemische Verbindungen der allgemeinen Struktur I als Racemate, Enantiomere sowie Diastereomere sowie in Form ihrer physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate, insbesondere Hydrate sowie Additionsverbindungen mit Alkoholen. Diese Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass in ihnen ein pharmazeutischer Wirkstoff „R-A" sowie Tocopherol „Toc „, gegebenenfalls über einen oder mehrere Spacer B gemäß der Formel



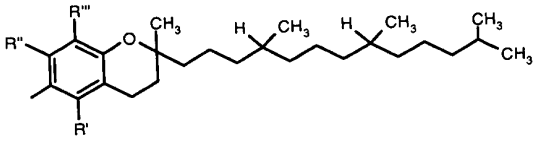
(I)

über ein Sauerstoffatom miteinander verknüpft sind.

Der Rest R bezeichnet den unveränderten Teil des variablen pharmazeutischen Wirkstoffmoleküls. Dem eingesetzten pharmazeutischen Wirkstoff kann somit die Struktur R-A-OH (sofern die Teilstruktur 'A' als C=X bzw. SO_m darstellbar ist) bzw. R-AH (für A = X) zugeschrieben werden.

R symbolisiert insbesondere die Acylreste der NSAID, wie Acetylsalicylsäure, Diclofensäure, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Naproxen sowie Abkömmlinge hiervon, insbesondere Reduktionsprodukte des Indometacins, wobei die CON-Teilstruktur formal durch $-CH_2N$ ersetzt ist, sowie des Ketoprofens, wobei die Keto-Carbonylgruppe formal durch -CH(OH)- bzw. durch $-CH_2-$ ersetzt ist.

Die Abkürzung Toc bezeichnet einen Tocopheryl-Rest, worin R', R'' und R''' H oder Methyl bedeuten. Wie der folgenden Formel zu entnehmen ist, liegen hier drei asymmetrische C-Atome vor, dementsprechend gibt es acht diastereomere Formen. Zu beanspruchen sind erfindungsgemäß sämtliche Diastereomere sowie Gemische hieraus.

Toc = 

Die Erfindung umfasst die chemischen Verbindungen der allgemeinen Formel I hinsichtlich sämtlicher möglicher Racemate, Enantiomere sowie Diastereomere. Sofern in den Verbindungen der Formel I eine acide oder basische Teilstruktur vorliegt (z.B. Abkömmlinge von Mefenaminsäure bzw. Diclofensäure), so sind auch ihre physiologisch unbedenklichen Salze Gegenstand dieser Erfindung. Weiters umfaßt die Erfindung auch Solvate, insbesondere Hydrate und Alkohol-Additionsverbindungen, der Verbindungen I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten können, wie der Substituent 'X' gilt, dass deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind:

A steht für C=X, SO_m, X bzw. CH_2 wobei

X O, S oder NR^1 (bei $n \geq 1$) bzw. S oder NR^1 (bei $n = 0$) darstellt

B bezeichnet die Gruppierung $X-R^2-Y$,

worin Y für C=X, SO_m oder $C(XR^3)R^4$ steht.

n bedeutet 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und ist bevorzugt 0,1, 2 oder 3,

m steht für 1 oder 2 (bevorzugt)

R^1 steht für H, C_1-C_{10}-Alkyl- (vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl-), Aryl-, Het- oder einen über einen C_1-C_6-Spacer (vorzugsweise C_1-C_3) gebundenen Aryl- bzw. Het-Rest.

R^2 steht für einen Alkylen-, Arylen- bzw. Het-Spacer oder aber aus Kombinationen hieraus, wobei diese entweder direkt oder aber über die zuvor als A definierte Funktion bzw. über die Gruppierung X_o-A-X_p miteinander verknüpft sind. Die Spacer sind in Analogie zu den Resten "Alkyl", "Aryl" und "Het" zu definieren.

o und p stehen für 0, 1 oder 2; sie können gleich oder verschieden sein.

R^3 und R^4 stehen für H, C_1-C_{10}-Alkyl- (vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl-), Aryl-, Het- oder einen über einen C_1-C_6-Spacer (vorzugsweise C_1-C_3) gebundenen Aryl- bzw. Het-Rest.

Unter Alkyl-Resten werden unverzweigte, verzweigte bzw. cyclische, gesättigte oder mit Doppel- und/oder

Dreifachbindung(en) teilweise ungesättige, unsubstituierte oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN, NO_2, NR^6R^7, CHO, SO_mAlkyl, OR^6, COR^6, $COOR^6$, $COCOR^6$, $CONR^6R^7$ substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden. Enthält der Alkylrest mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl bzw. Cyclohexyl.

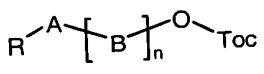
Aryl-Rest steht für einen unsubstituierten oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN, Alkyl, CF_3, NO_2, NR^6R^7, CHO, SO_mAlkyl, OH, OR^6, COR^6, $COOR^6$, $COCOR^6$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, Aryl, oder Het-substituierten Phenyl-Rest. Der Phenylrest kann mit weiteren Cyclen kondensiert sein.

Der Rest Het bezeichnet einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit 5 bis 10 Ringgliedern, mit wenigstens einem Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel und welcher gegebenenfalls mit einem ankondensierten Carbo- oder Heterocyclus versehen ist.

R^6 und R^7 stehen für H, C_1-C_{10}-Alkyl-, vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl-, einen Aryl-, Heteroaryl- oder einen über einen C_1-C_6-Spacer, vorzugsweise C_1-C_3 gebundenen Aryl- bzw. Heteroaryl-Rest.

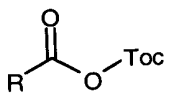
Die Erfindung betrifft weiters ein Verfahren zum Herstellen der chemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Zur Herstellung der erfindungsgemäßem Verbindungen des Typs I-1 mit A = CO und n = 0 - es handelt sich bei diesen Verbindungen um *O*-Acyltocopherole - können unterschiedliche Methoden angewendet werden. Prinzipiell stehen zwei Varianten zur Verfügung; einerseits die Veresterung des Tocopherols durch direkte Umsetzung mit einer entsprechenden freien Carbonsäure und andererseits die Acylierungsreaktion des Phenolabkömmlings Tocopherol mit einem aktivierten Carbonsäure-Derivat. Nachfolgend werden diese Varianten näher vorgestellt.



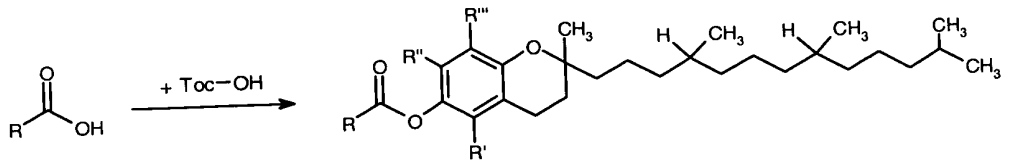
(I)

für A = CO und n = 0:



(I-1)

A) Ausgehend von der freien Carbonsäure kann die Synthese der beanspruchten Verbindungen des Typs I-1 durch Umsetzung mit einem Tocopherol erfolgen.



(I-1)

Schema 1.

Geeignet für diese Variante sind beispielsweise die folgenden Vorgangsweisen:

A 1) Die Reaktion erfolgt in Gegenwart eines organischen Kondensationsmittels. Beispiele für geeignete Kondensationsmittel sind Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Carbonyldiimidazol (CDI), Thionyldiimidazol (ThDI) und 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HBT);

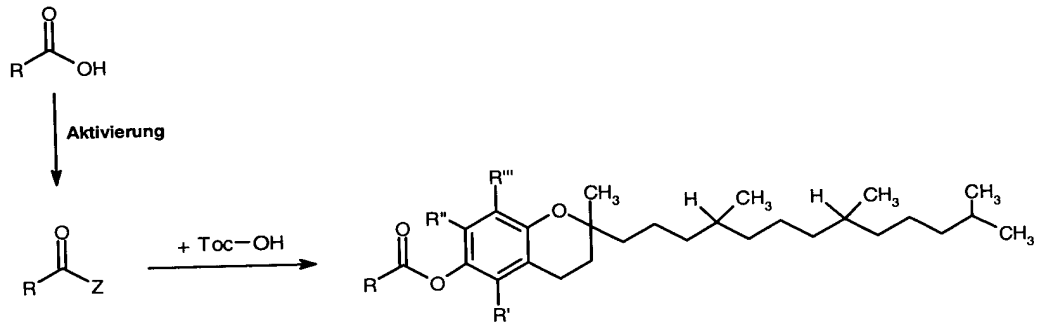
A 2) Die Reaktion erfolgt in Gegenwart eines anorganischen Kondensationsmittels, beispielsweise eines anorganischen Anhydrids, wie Phosphorpentoxid oder eines anorganischen Säurehalogenids, wie Phosphoroxychlorid.

A 3) Die Reaktion erfolgt als säurekatalysierte Kondensationsreaktion. Dafür eignet sich der Zusatz katalytischer Mengen einer nichtoxidierenden, starken Säure. Diese kann sowohl anorganischer (z.B. konzentrierte Schwefelsäure) als auch organischer Natur (z.B. Benzol- bzw. Toluolsulfonsäure) sein. Bei diesem Verfahren bewährt es sich, das bei der Kondensationsreaktion entstandene Wasser kontinuierlich zu entfernen, beispielsweise durch azeotrope Abdestillation und Abtrennung mit Hilfe eines Wasserabscheiders.

Die Durchführung kann entweder in einem inerten Lösungmittel bzw. Lösungsmittelgemisch gegebenenfalls aber auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels vorgenommen werden. In Abhängigkeit von der Reaktivität der Komponenten sowie des eingesetzten Lösungsmittels erfolgt die Umsetzung bei -10 bis 250 °C, wobei die Umsetzung nach A) bzw. üblicherweise bereits

bei niedriger Temperatur (im allgemeinen bei Raumtemperatur) erfolgt, sind für die Veresterung nach B) bzw. C) gewöhnlich relativ drastische Bedingungen erforderlich: Dieses gilt vor allem für die Variante C), da hier eine kontinuierliche destillative Abtrennung des Wassers notwendig ist.

B) Aufgrund der im allgemeinen relativ geringen Reaktivität von Carbonsäuren, werden bei Acylierungs-Reaktionen üblicherweise Carbonsäure-Derivate eingesetzt. Die nachfolgend beanspruchten Methoden zeichnen sich dadurch aus, dass ein Abkömmling der Carbonsäure mit höherer Reaktivität eingesetzt wird. Diese aktivierte Verbindung kann auch in situ gebildet werden, indem das Derivat nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert, sondern direkt mit dem Nucleophil Tocopherol weiter zu den beanspruchten Verbindungen der Struktur I umgesetzt wird.



(I-1)

Schema 2.

Beispiele für Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs I mit A = CO und n = 0 sind nachfolgend aufgeführt:

B1) Besonders bewährt hat sich die von einem Säurehalogenid - üblicherweise einem Säurechlorid oder -bromid - ausgehende Estersynthese, welche in Gegenwart von Base (üblicherweise Triethylamin, Triethylamin / 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Pyridin / 4-Dimethylaminopyridin, *N*-Methylmorpholin, Hünigbase) durchgeführt wird. Für die Darstellung des Säurehalogenids können unterschiedliche Reagenzien anorganischer (z.B. Thionylchlorid) oder organischer (z.B. Oxalylchlorid bzw. 2,4,6-Trichlor-1,3,5-

triazin) Natur eingesetzt werden, wobei die Aktivierung mittels 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin insbesondere auch sehr gut für die Synthese der Ester im Eintopfverfahren ist, bei welcher primär das Säurechlorid hergestellt und anschließend direkt weiter umgesetzt wird.

B2) Alternativ können die Zielverbindungen durch Acylierung von Tocopherol mittels eines Säureanhydrids dargestellt werden. Diese Reaktion erfolgt gegebenenfalls unter Zusatz einer Base, beispielsweise Pyridin. Als Acylierungsreagenzien nach dieser Methode eignen sich sowohl reine Anhydride des Arzneistoffs als auch gemischte Anhydride, vorzugsweise Anhydride aus dem Arzneistoff und Kohlensäuremonoester.

B3) Darstellung der beanspruchten Verbindungen des Typs I durch Umesterung: bei diesem Verfahren wird ein leicht spaltbarer Ester (beispielsweise Methyl- oder Ethylester, aber auch Thioester) mit Tocopherol umgesetzt.

B4) Eine alternative Technik zeichnet sich dadurch aus, dass zunächst die phenolische Funktion im Tocopherol deprotoniert wird und das entstandene Phenolat anschließend durch Umsetzung mit einem aktivierten Säurederivat (insbesondere -chlorid oder -anhydrid) in die entsprechende Zielverbindung überführt wird.

Wie zuvor angeführt, gelten die bisherigen Ausführungen für Verbindungen mit X = CO und n = 0, d.h. für Ester. Derivate, bei denen der Rest 'A' eine der anderen Funktionen darstellt, werden in Analogie zu allgemein bekannten Verfahren, wie sie in Standardwerken, beispielsweise in'Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart) zu finden sind, zugänglich gemacht.

Weiters ist es möglich, die zuvor beschriebenen Carbonsäureester nachträglich zu derivatisieren. Hierzu zählt insbesondere die Reduktion der -COOToc-Teilstruktur zu $-CH_2OToc$. Diese nachträgliche Derivatisierung stellt somit eine Variante der direkten Veretherung dar. Die Verbindung $R-CH_2OH$ kann beispielsweise eine reduzierte Form einer biologisch aktiven Carbonsäure darstellen.

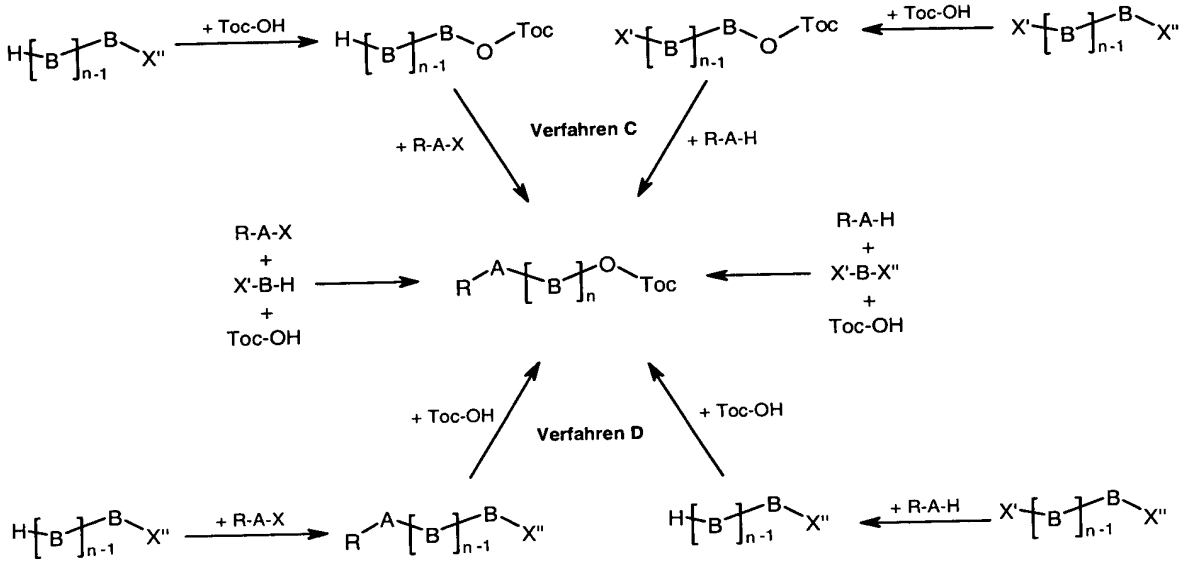
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Struktur I mit $n \geq 1$ erfolgt formal aus den Komponenten Wirkstoff (in der Struktur I ist der unveränderte Teil mit R gekennzeichnet), Spacer (B) und Tocopherol. Die Verknüpfung dieser Komponenten kann auf unterschiedliche Weise und in unterschiedlicher Reihenfolge erfolgen. Die erforderlichen Reaktionsschritte sind von den vorliegenden Substituenten in Verbindungen der Struktur I - insbesondere von 'A' und dem Spacer 'B' abhängig. Diese Reaktionsschritte umfassen die dem Fachmann vertrauten Prozesse der Oxidation, Reduktion, Etherspaltung, Acylierung, Alkylierung etc.. Ferner kann der Einsatz von Schutzgruppen, insbesondere gängiger Hydroxyl- und Aminoschutzgruppen erforderlich sein; besonders bevorzugt ist der Einsatz der p-Methoxybenzylgruppe als Schutzgruppe, beispielsweise einer Hydroxylfunktion in Kombination mit der Benzylgruppe als Aminoschutzgruppe.

Im nachfolgenden Schema sind einige Varianten zur Darstellung der Verbindungen I aufgezeigt. Diese Varianten dienen jedoch lediglich der Illustration und schränken den Umfang der Erfindung nicht auf diese ein.

Generell ist zu beachten, dass bei den Reaktionen häufig bifunktionelle Derivate zum Einsatz kommen. Hieraus ergibt sich, dass die Bedingungen in jedem Fall so gewählt werden, dass die entsprechende Komponente nicht mit sich selber, d.h. weder intermolekular noch intramolekular reagiert, bzw. dass lediglich eine der vorliegenden Funktionen der bifunktionellen Komponente derivatisiert wird. Erreicht werden kann die einerseits durch Wahl möglichst optimaler Reaktionsbedingungen, wie Reaktionstemperatur, Lösungsmittel, Hilfsbase bzw. -säure, Katalysator und/oder Reaktionszeit erfolgen oder durch Anwendung geeigneter Schutzgruppen. Die Anwendung von Schutzgruppentechniken kann sowohl mit isoliertem Produkt als auch im Reaktionsgemisch erfolgen; analoges gilt auch für die Abspaltung der Schutzgruppen. In dem Reaktionsschema werden aus Gründen der Übersichtlichkeit keine Schutzgruppen angeführt. In vielen Fällen kann jedoch nicht auf diese Technik verzichtet werden. Dem Fachmann ist bekannt, wann Schutzgruppen benötigt werden und mit welcher Schutzgruppe bei gegebener Problemstellung die besten Resultate zu erzielen sind. Ein Beispiel für das Arbeiten mit Schutzgruppen wird auch bei den Synthesebeispielen aufgeführt. Weiters ist zu beachten, dass gegebenenfalls primär eine Aktivierung der angegebenen

Komponente(n) erforderlich ist. In welchen Fällen dies erforderlich ist und auf welche Art eine Aktivierung erfolgen kann, ist dem Fachmann bekannt. Die Aktivierung gelingt im Bedarfsfall mit Hilfe bekannter Umsetzungsreaktionen.

Das nachfolgende Schema 3 zeigt verschiedene Varianten zur Darstellung von derartigen 'Dreikomponenten-Produkten' (Verbindungen mit Spacer-Komponente).



A, B, R, Toc:
X, X', X": geeignete Abgangsgruppen (können sowohl gleicher als auch unterschiedlicher Natur sein)

Schema 3.

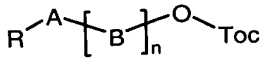
Eine Variante der mehrstufigen Synthese von Verbindungen des Typs I mit n ≥ 1 stellt - wie das Schema zeigt - die primäre Bildung der Spacer-Tocopherol-Addukte dar. Die anschließende Umsetzung mit dem Wirkstoff führt zu der Einführung des Restes R und damit zu den erfindungsgemäßen Verbindungen I. Bei dieser Variante C ist weiters danach zu unterscheiden, welcher der Bestandteile - einzuführender Wirkstoff oder Spacer-Spacer-Komponente - die Abgangsgruppe trägt und welche der eingesetzten Verbindungen die Akzeptorfunktion übernimmt (siehe Verfahren C1 und C2). Eine alternative Vorgangsweise ist bei der Variante D zu finden. In diesem Fall werden zunächst Wirkstoff und Spacer

miteinander verknüpft und erst abschließend mit Tocopherol umgesetzt. Eine weitere Differenzierung in die Methoden D1 und D2 erfolgt in Analogie zum zuvor beschriebenen Verfahren **C**. Die zur Verknüpfung der einzelnen Komponenten erforderlichen Reaktionsschritte sind von den vorliegenden Substituenten in den beteiligten Verbindungen abhängig, wobei vor allem Acylierungs- und Alkylierungsreaktionen eine wesentliche Rolle spielen. Die Reaktionsführung kann in Analogie zu literaturbeschriebenen Methoden durchgeführt werden.Diese sind dem Fachmann bekannt und bedürfen keiner weiteren Ausführung.

Die Reaktionsführung kann auch in der Art erfolgen, dass die Zweikomponenten-Zwischenstufen lediglich in situ gebildet und anschließend, ohne Isolierung aus dem Reaktionsgemisch, weiter umgesetzt werden. Generelle Aussagen bezüglich der Eignung bzw. der Bevorzugung einer der beschriebenen Synthesevarianten ist nicht möglich. Die Wahl des geeigneten Verfahrens ergibt sich vielmehr u.a. aus der Verfügbarkeit der benötigten Ausgangsmaterialien bzw. dem Zugang zu diesen und der jeweils erforderlichen Schutzgruppentechniken. Die erforderlichen Ausgangsmaterialien sind in der Regel bekannt oder kommerziell erhältlich; nicht bekannte Edukte können in Analogie zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

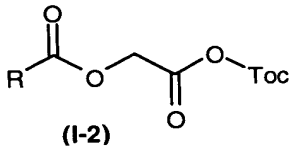
Die beanspruchten Verbindungen lassen sich unter geeigneten Reaktionsbedingungen auch direkt aus den drei Komponenten synthetisieren, wenngleich hier i.a. geringere Ausbeuten an gewünschter Verbindung resultieren.

Anhand von Verbindungen der Struktur I-2, das sind Verbindungen des Typs I mit A = CO, n = 1 und B = O-CH_2CO, sollen Schlüsselschritte der Synthese der beanspruchten Verbindungen im folgenden näher erläutert werden. Die hierfür ausgewählte Substanzklasse bzw. die angeführten Beispiele dienen jedoch lediglich der Illustration, ohne die Erfindung auf deren Umfang zu beschränken. Die nachfolgenden Ausführungen lassen sich, direkt oder mit geringfügigen Abänderungen, auch auf substituierte Derivate übertragen.



(I)

für: A = CO
B = OCH_2CO und
n = 1



(I-2)

Als Spacer liegt in den Verbindungen I-2 eine Glycolsäure-Komponente vor, diese kann entsprechend der zuvor diskutierten Vaianten in unterschiedlicher Weise eingeführt werden (Schutzguppen werden an dieser Stelle nicht angeführt), beispielsweise durch

- Umsetzung aktivierter Glycolsäure bzw. von freier Glycolsäure nach einer der unter A1-A3 beschriebenen Verfahren mit Tocopherol und anschließende O-Acylierung durch Umsetzung mit dem Wirkstoff R-COOH bzw. einem aktivierten Derivat hieraus (= Variante C1)

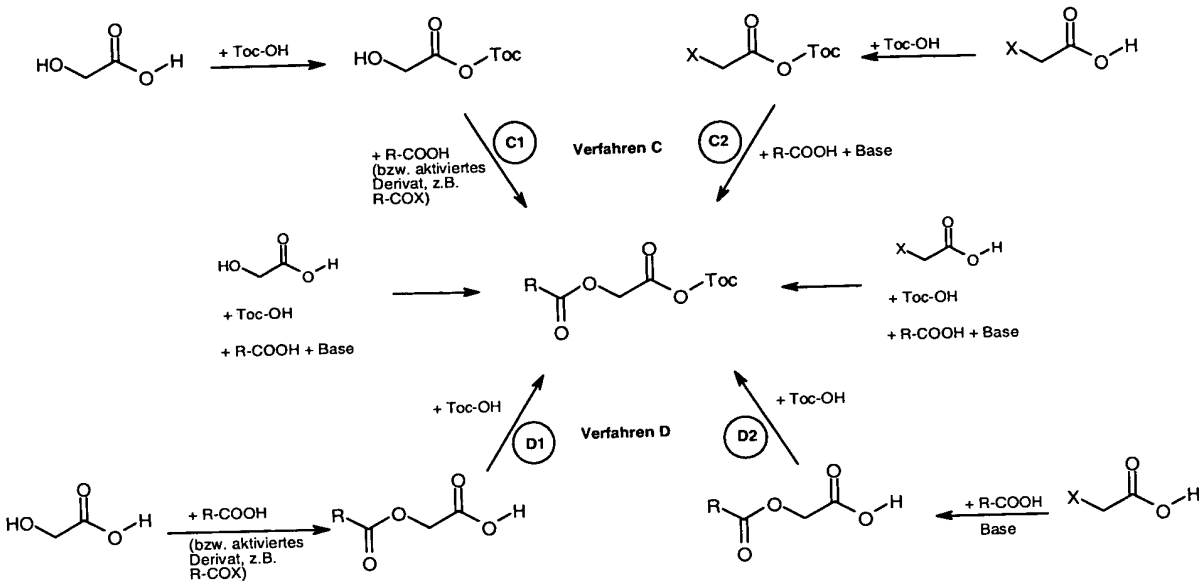
- primäre Umsetzung von α-Halogenessigsäure bzw. eines aktivierten Derivates wie beispielsweise α-Halogen-acetylhalogenid; aufgrund der unterschiedlich hohen Reaktivität der beiden Halogenatome erfolgt hier unter geeigneten Reaktionsbedingungen ausschließlich eine Acylierung mit Tocopherol und anschließende Alkylierung der Carbonsäurefunktion des Wirkstoffmoleküls durch Reaktion mit dem freien Wirkstoff (R-COOH) in Gegenwart von Base (= Variante C2).

- Primäre Acylierung des Wirkstoff-Moleküls durch Umsetzung von R-COOH bzw. eines aktivierten Derivates mit Glycolsäure und anschließende O-Acylierung von Tocopherol unter geeigneten Reaktionsbedingungen bzw. nach vorheriger Aktivierung (Variante D1)

- Veresterung des Wirkstoffes durch Alkylierungsreaktion mit α-Halogenessigsäure oder eines jedoch nicht aktivierten Derivates und anschließende Acylierung des Tocopherols (Variante D2). Dem zweiten Schritt geht hier i.a. eine Aktitvierung voraus.

Ausgehend von den in C bzw. D verwendeten Edukten kann auch eine direkte Umsetzung aller Komponenten erfolgen.

Die hier diskutierten Varianten sind im nachfolgenden Schema 4 aufgezeigt.



R, Toc: Definition laut Anspruch
X: geeignete Abgangsgruppe (v.a. Halogen)

Schema 4.

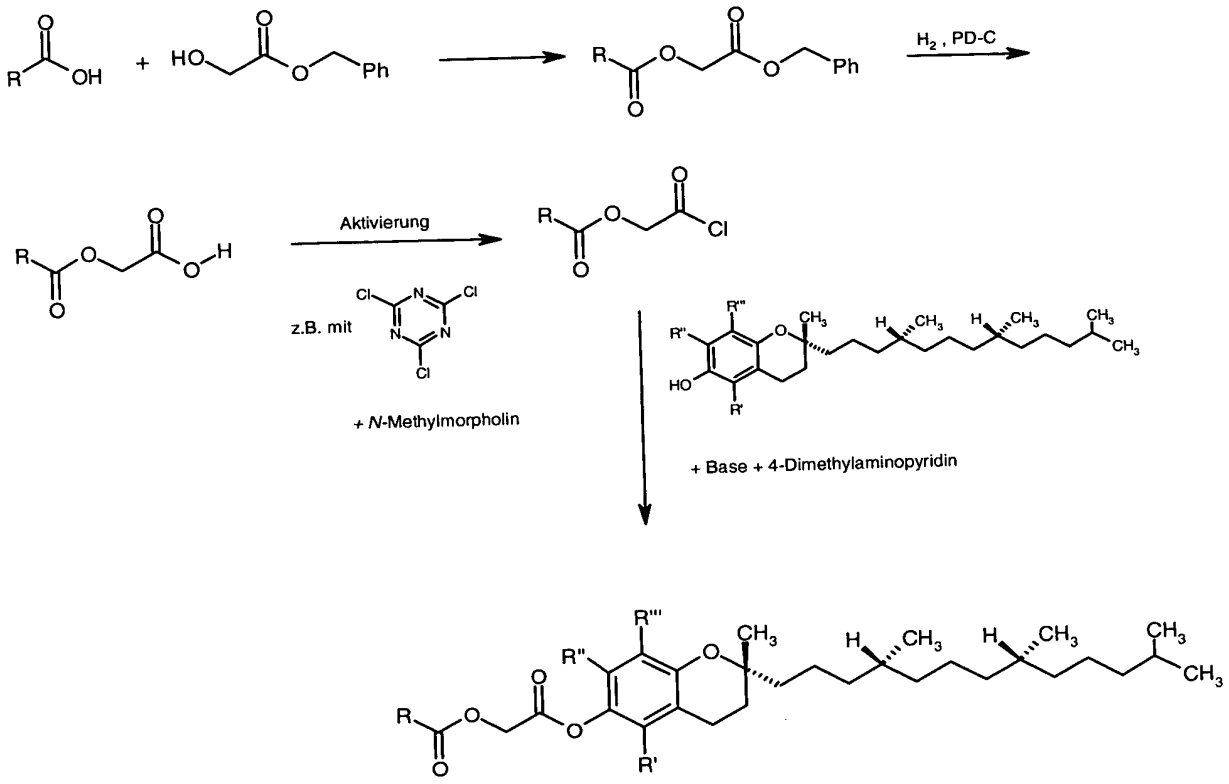
Nachfolgend sowie Im Experimentellen Teil wird eine dieser Synthesestrategien (D2) - diesmal unter Berücksichtigung von Schutzgruppen - anhand von Beispielen näher erläutert (s. auch Schema 5). Hieraus darf jedoch keine Bevorzugung des Verfahrens gegenüber einer der anderen beschriebenen Methode oder aber analogen Verfahren angeleitet werden.

Der erste Schritt beim Aufbau dieser doppelten Carbonsäureester nach der im Experimentellen Teil vorgestellten Methode ist die Verknüpfung des aciden Wirkstoffs mit dem Spacer. Die Darstellung dieser Wirkstoff-Glycolsäureester gelingt beispielsweise durch Alkylierungsreaktion. Während der Einsatz freier α-Halogenessigsäure zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte führen kann, bewährt sich die Verwendung einer Verbindung mit geschützter Carbonsäurefunktion. In Hinblick auf die weiteren Syntheseschritte ist eine Schutzgruppe zu wählen, welche unter sehr milden Reaktionsbedingungen abgespalten werden kann. Diese

Voraussetzung erfüllt beispielsweise ein entsprechender Benzylester, da derartige Ester erfahrungsgemäß selektiv spaltbar sind.

Zur Darstellung der *O*-acylierten Glycolsäurebenzylester wird eine Lösung des jeweiligen Wirkstoffs, beispielsweise des entsprechenden NSAIDs, mit Hilfsbase versetzt, anschliessend wird das gebildete Carboxylat-Anion durch Reaktion mit Bromessigsäurebenzylester in den entsprechenden *O*-acylierten Glycolsäureester überführt.

Nach der hydrogenolytischen Abspaltung der Schutzgruppe und nachfolgender Aktivierung der Carbonsäurefunktion, beispielsweise durch Überführung in das entsprechende Säurechlorid, was u.a. durch Umsetzung der freien Carbonsäure mit 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin und *N*-Methylmorpholin gelingt, können die hier beanspruchten Dreikomponenten-Prodrugs durch Veresterung mit Tocopherol erhalten werden.



Schema 5

Je nach Substitutionsmuster lassen sich die beschriebenen Verbindungen des Typs I sowie deren Vorstufen nach

literaturbekannten Verfahrten weitergehend funktionalisieren. Diese Derivatisierungen umfassen die dem Fachmann vertrauten Prozesse der Oxidation, Reduktion, Etherspaltung, Acylierungen, Alkylierungen etc.

Neben den carrierverknüpften Prodrugs werden auch Verbindungen, welche als Bioprecursoren anzusehen sind, d.h., die durch nichthydrolytische Metabolisierung in die entsprechenden Zwei- bzw- Dreikomponenten-Prodrugs oder aber auch direkt in die Wirkstoffe überführt werden können, beansprucht. Die nachfolgend angeführten Verbindungen stellen nur Beispiele für diese Art kombinierter Bioprecursor-Carrier-Prodrugs; der Umfang der Erfindung soll jedoch nicht auf diesen Umfang eingeschränkt werden.

Die im NSAID Ketoprofen vorliegende Ketofunktion bietet sich beispielsweise für eine Derivatisierung an, durch Reduktion kann diese in den entsprechenden Alkohol oder aber in eine Methylengruppierung überführt werden. Im Organismus kann die Benzophenon-Struktur durch Oxidation der Benzhydrol- bzw. Diphenylmethan-Teilstruktur wieder hergestellt werden.

Die Darstellung derartiger kombinierter Bioprecursor-Carrier-Prodrugs gelingt durch Reduktionsreaktion, welche auf unterschiedlicher Stufe erfolgen kann. Da die beschriebene Synthesesequenz einen Hydrierungsschritt beinhaltet, ist es vorteilshaft, die Reduktion des Ketons auf dieser Stufe vorzunehmen.

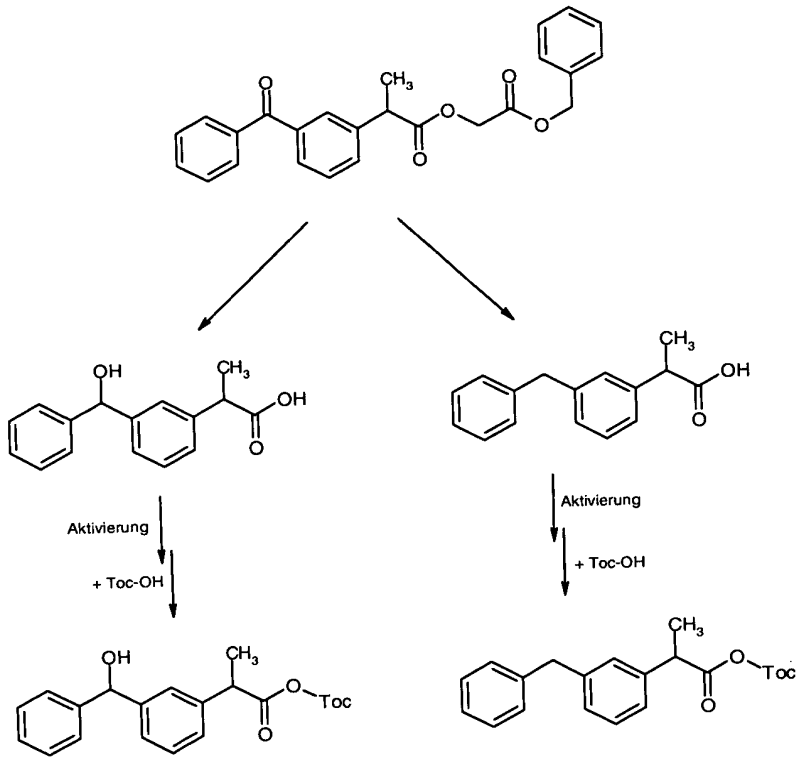


Abbildung 4. Beispiele für kombinierte Bioprecursor-Carrier-Prodrugs des Ketoprofens

Beispiele für Strategien zur Synthese neuartiger Zwei- und Dreikomponenten-Prodrugs

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen zur Durchführung der Erfindung näher erläutert. Diese Beispiele dienen lediglich der Illustration, ohne jedoch den Umfang der Erfindung auf diesen Umfang einzuschränken.

Verfahren zur Synthese von Zweikomponenten-Prodrugs am Beispiel von NSAID-Tocopherol-Estern

Eintopf-Methode:

1,3 Äquivalente (2,80-4,85 mmol) der jeweiligen Carbonsäure werden in 40 ml Acetonitril suspendiert, mit 0,33 Äquivalenten (0,72-1,24 mmol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin sowie 1,1 Äquivalenten (2,37-4,10 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt und 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,0 Äquivalent (2,15-3,73 mmol) α-Tocopherol (gelöst in ca. 5 ml absolutem Dichlormethan) und katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin wird der Reaktionsansatz auf 45-50 °C erwärmt und bis zum möglichst

vollständigen Umsatz bei dieser Temperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatogramm = DC).

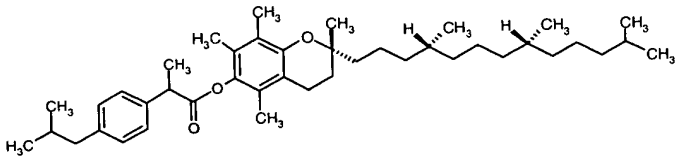
Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 2M Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, anschließend mit Wasser neutral gewaschen und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet; nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend beispielsweise mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Zweistufen-Synthese:

Ein Äquivalent der jeweiligen Carbonsäure wird mit Hilfe eines der gängigen Verfahren, d.h. beispielsweise durch Behandlung mit Thionylchlorid bzw. Oxalylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid überführt. Das nach vollständiger Umsetzung erhaltene Rohprodukt kann entweder direkt oder nach Reinigung (vorzugsweise durch Destillation) zur Acylierung des entsprechenden Nucleophils (z.B. α-Tocopherol) verwendet werden. Zur Acylierung werden die aktivierte Carbonsäure und das Nucleophil in etwa äquivalenten Mengen in einem inerten Lösungsmittel (beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Acetonitril o.ä.) in Gegenwart einer Hilfsbase (vorzugsweise Triethylamin oder Pyridin) - ggfs. nach Zusatz eines Acylierungskatalysators (vorzugsweise 4-Dimethylaminopyridin) - zur Reaktion gebracht.

Im folgenden werden einige Beispiele für Verbindungen, die auf diese Weise hergestellt werden können, aufgeführt:

Beispiel 1:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Dexibuprofen
Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 43 h

Aussehen: hellgelbes viskoses Öl

Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 10/1)

Elementaranalyse		C	H
Bezogen auf (618,99)	$C_{42}H_{66}O_3$	ber. 81,50 %	10,75 %
		gef. 81,31 %	10,95 %

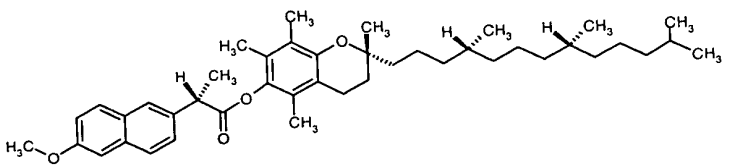
IR (KBr) 1751 cm^{-1}

MS(CI) 619,5 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,35	**d**, J = 8,0 Hz	2H	Phenyl-H
7,12	**d**, J = 8,0 Hz	2H	
3,98	**q**, J = 7,1 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH_3
2,52	**t**, J = 6,6 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,47	**d**, J = 7,2 Hz	2H	-C**H$_2$**-CH$(CH_3)_2$
2,03	**S**	3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
1,67	**S**	3H	
1,64	**S**	3H	
1,23	**S**	3H	2-CH_3
1,96-1,02	**M**	27H	3-C**H$_2$** (Chroman), Phenyl-CH-C**H$_3$**, -CH_2-C**H**$(CH_3)_2$, CH, CH_2
0,91-0,82	**M**	18H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette) -CH_2-CH(C**H$_3$**$)_2$

Beispiel 2:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Naproxen

Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 40 h

Aussehen: gelbes, zähes Öl

Reinigung: Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 4/1)

Elementaranalyse		C	H
Bezogen auf (642,97)	$C_{43}H_{62}O_4$	ber. 80,33 %	9,72 %
		gef. 80,27 %	10,02 %

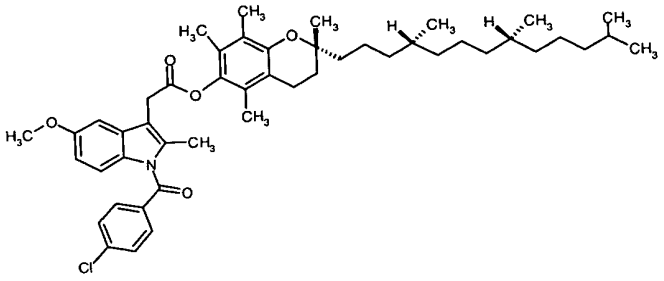
IR (KBr): 1749 cm^{-1}

MS(CI): 643,5 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,82-7,70	**M**	3H	Naphthyl-H
7,55	**dd**, J = 8,4 Hz; J = 1,8 Hz	1H	
7,18-7,13	**M**	2H	
4,14	**q**, J = 7,1 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH_3
3,92	**S**	3H	-O**C**H_3
2,51	**'t'**	2H	4-CH_2 (Chroman)
2,14-1,00	**M**	26H	3-CH_2 (Chroman), Phenyl-CH-CH_3, CH, CH_2
2,02	**S**	3H	5-CH_3, 7-CH_3, 8-CH_3,
1,76	**S**	3H	
1,72	**S**	3H	
1,20	**S**	3H	2-CH_3 (Chroman)
0,88-0,82	**M**	12H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiel 3:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Indometacin

Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 40 h

Aussehen: hellgelbes, zähes Öl

Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 10/1)

Elementaranalyse		C	H	N
bezogen auf	$C_{48}H_{64}ClNO_5$	ber. 72,88 %	8,18 %	1,76 %
	× 0,3 CH_2Cl_2	gef. 72,89 %	8,25 %	2,18 %

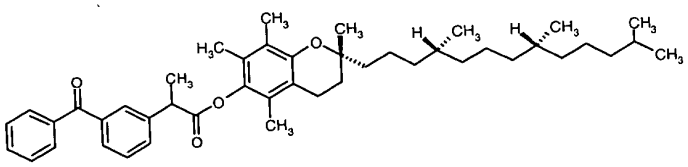
IR (KBr) 1752, 1686 cm^{-1}

MS(CI) 770,4 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,68-7,61 7,49-7,43	**m** **m**	2H 2H	Phenyl-H
7,08	**d,** J = 2,6 Hz	1H	Indol-**H**4
6,91	**d,** J = 9,1 Hz	1H	Indol-**H**7
6,68	**dd,** J = 9,1 Hz; J = 2,6 Hz	1H	Indol-**H**6
3,93	**s**	2H	Indol-C**H$_2$**-COOR
3,82	**s**	3H	-OC**H$_3$**
2,54	**t,** J = 6,6 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,45	**s**	3H	Indol-2-C**H$_3$**
2,05 1,90 1,85	**s** **s** **s**	3H 3H 3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
1,83-1,67	**m**	2H	3-C**H$_2$** (Chroman)
1,62-1,02	**m**	21H	CH, CH$_2$
1,21	**s**	3H	2-C**H$_3$** (Chroman)
0,88-0,83	**m**	12H	4 × CH$_3$ (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiel 4:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Ketoprofen

Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 15 h

Aussehen: hellgelbes viskoses Öl

Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Petrolether / Diethylether (Verhältnis: 3/1)

		C	H
Elementaranalyse			
bezogen auf	$C_{45}H_{62}O_4$	ber. 78,57 %	9,11 %
	$\times$ 0,3 CH_2Cl_2	gef. 78,57 %	9,37 %

IR (KBr) 1750, 1662 cm^{-1}

MS(CI) 667,4 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,91-7,42	**m**	9H	Phenyl-H
4,10	**q**, J = 7,2 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH_3
2,54	**t**, J = 6,6 Hz	2H	4-C**H**$_2$ (Chroman)
2,05 1,73 1,69	**s** **s** **s**	3H 3H 3H	5-C**H**$_3$, 7-C**H**$_3$, 8-C**H**$_3$,
1,86-1,08	**m**	26H	3-C**H**$_2$ (Chroman), Phenyl-CH-C**H**$_3$, CH, CH_2
1,21	**s**	3H	2-C**H**$_3$ (Chroman)
0,91-0,82	**m**	12H	4 $\times$ CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Verfahren zur Synthese von Dreikomponenten-Prodrugs am Beispiel von NSAID-Glycolsäure-Tocopherol-Estern

Darstellung der Benzylester

Ein Äquivalent (4,5-9,0 mmol) der jeweiligen Carbonsäure wird in 20 ml absoluten *N,N*-Dimethylformamid suspendiert, mit 1,5 Äquivalenten Kaliumcarbonat (6,75-13,5 mmol) und einer Spatelspitze Natriumiodid versetzt. Anschließend werden unter ständigem Rühren und unter Eiskühlung 5,0 Äquivalente (22,5-45,0 mmol) Bromessigsäurebenzylester (gelöst in 10 ml absoluten *N,N*-Dimethylformamid) im Verlauf einer Stunde zugetropft. Der Ansatz wird bis zum möglichst vollständigen Umsatz gerührt; die Reaktionszeit beträgt 16-18 Stunden (Reaktionskontrolle mittels DC).

Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung auf ca. 50 ml Eiswasser gegeben: Bildet sich daraufhin ein Niederschlag, so wird dieser abgenutscht und mehrmals mit Wasser und Petrolether gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Diisopropylether umkristallisiert, die gewonnene Reinsubstanz im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Bildet sich ein Niederschlag, so wird die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Um vorliegendes *N,N*-Dimethylformamid zu entfernen - dieses wirkt sich bei der Säulenchromatographie störend aus - so wird der Rückstand in Ether aufgenommen, die Etherphase mit Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, LM: 1) PE (zum Eluieren des Bromessigsäurebenzylesters), 2) Ether (zum Eluieren des Produktes).

Abspaltung der Schutzgruppe mittels Hydrierung

Ein Äquivalent (4,92-8,17 mmol) des jeweiligen Benzylesterderivates wird in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, drei Minuten lang mit Stickstoff überschichtet und mit 0,2 g Palladium auf Aktivkohle pro g des Benzylesters versetzt. Bei einem Druck von maximal 50 Psi wird bei Raumtemperatur unter ständigem Schütteln hydriert (Reaktionsdauer: 2,5-24 Stunden, die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC).

Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung erneut mit Stickstoff überschichtet, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird entweder mittels Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Diisopropylether) oder säulenchromatographisch aufgereinigt.

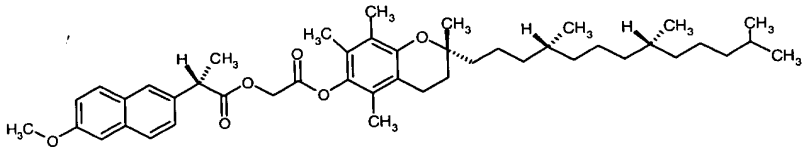
Aktivierung und Veresterung mit Tocopherol

1,3 Äquivalente (1,50-3,98 mmol) des jeweiligen Glykolsäurederivates werden in 40 ml Acetonitril suspendiert, mit 0,33 Äquivalenten (0,38-0,97 mmol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin

und 1,1 Äquivalenten (1,27-3,20 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt und 2,5-3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,0 Äquivalent (1,15-2,91 mmol) α-Tocopherol (gelöst in ca. 5 mL absolutem Dichlormethan) und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin wird der Reaktionsansatz auf 45-60 °C erhitzt und bis zum möglichst vollständigen Umsatz gerührt: Die Reaktionszeit beträgt 17-65,5 Stunden (Reaktionskontrolle mittels DC).

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, Die organische Phase wird mit 2M Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Wasser neutralisiert und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Nach der Trocknung über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel vollständig abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

Beispiel 5:



Wirkstoff-Komponenten:	NSAID:	Naproxen
	Spacer:	Glycolsäure
	Antioxidans:	α-Tocopherol

Reaktionszeit 17 h

Aussehen: dunkelgelbes zähes Öl

Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Petrolether

Elementaranalyse		C	H
bezogen auf (701,01)	$C_{45}H_{64}O_6$	ber. 77,10 %	9,20 %
		gef. 77,34 %	8,93 %

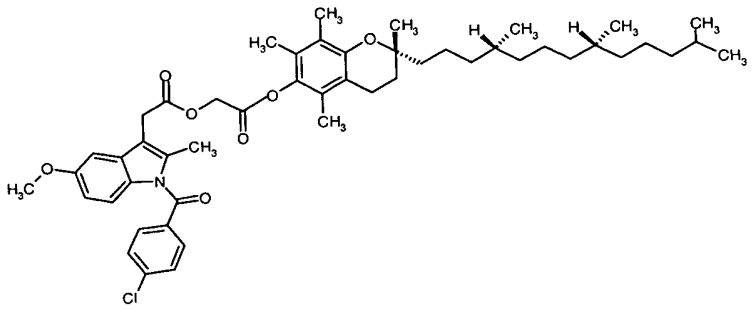
IR (KBr) 1777, 1746 cm^{-1}

MS(CI) 701,3 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,69-7,63	**m**	3H	Naphthyl-H
7,42	**dd**, J = 8,4 Hz; J=2,0 Hz	1H	
7,14-7,08	**m**	2H	
4,92	**d**, J = 15,9 Hz	2H	-O-C**H**$_2$-COOR
4,83	**d**, J = 15,9 Hz		
4,01	**q**, J = 7,2 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH$_3$
3,90	**s**	3H	-OC**H**$_3$
2,56	**t**, J = 6,5 Hz	2H	4-C**H**$_2$ (Chroman)
2,07	**s**	3H	5-C**H**$_3$, 7-C**H**$_3$, 8-C**H**$_3$,
1,97	**s**	3H	
1,92	**s**	3H	
1,85-1,69	**m**	2H	3-C**H**$_2$ (Chroman)
1,64	**d**, J = 7,2 Hz	3H	Phenyl-CH-C**H**$_3$
1,59-1,08	**m**	21H	CH, CH$_2$
1,23	**s**	3H	2-C**H**$_3$ (Chroman)
0,88-0,83	**m**	12H	4 × CH$_3$ (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiel 6:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Indometacin
Spacer: Glycolsäure
Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 24 h

Aussehen: hellgelbes Schaumharz

Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 10/1)

Elementaranalyse		C	H	N
bezogen auf (828,54)	$C_{50}H_{66}ClNO_7$	ber. 72,48 %	8,03 %	1,69 %
		gef. 72,30 %	7,91 %	1,81 %

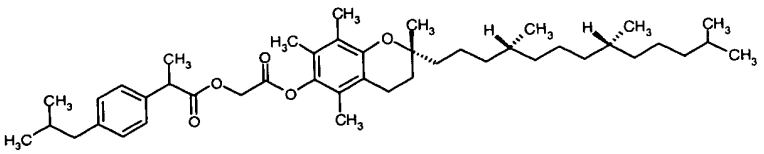
IR (KBr) 1770, 1736, 1680 cm^{-1}

MS(CI) 828,3 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,62-7,58 7,44-7,40	**m** **m**	2H 2H	Phenyl-H
6,97	**d,** J = 2,5 Hz	1H	Indol-**H**4
6,86	**d,** J = 9,1 Hz	1H	Indol-**H**7
6,65	**dd,** J = 9,1 Hz; J = 2,5 Hz	1H	Indol-**H**6
4,92	**s**	2H	-O-C**H$_2$**-COOR
3,81	**s**	2H	Indol-C**H$_2$**-COOR
3,78	**s**	3H	-OC**H$_3$**
2,56	**t,** J = 6,2 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,37	**s**	3H	Indol-2-C**H$_3$**
2,07 1,95 1,91	**s** **s** **s**	3H 3H 3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
1,82-1,72	**m**	2H	3-C**H$_2$** (Chroman)
1,59-1,06	**m**	21H	CH, CH_2
1,23	**s**	3H	2-C**H$_3$** (Chroman)
0,88-0,83	**m**	12H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiel 7:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Dexibuprofen
Spacer: Glycolsäure
Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 47 h

Aussehen: hellgelbes viskoses Öl

Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Petrolether / Diethylether (Verhältnis: 4/1)

Elementaranalyse		C	H
bezogen auf (677,03)	$C_{44}H_{68}O_5$	ber. 78,06 %	10,12 %
		gef. 77,84 %	9,94 %

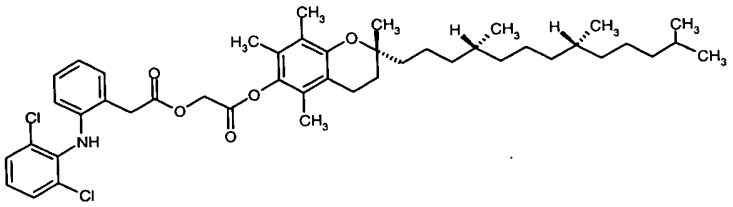
IR (KBr) 1780, 1749 cm^{-1}

MS(CI) 677,5 $(M+1)^+$

^1H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,24	**d**, J = 8,0 Hz	2H	Phenyl-H
7,07	**d**, J = 8,0 Hz	2H	
4,92	**d**, J = 15,9 Hz	2H	-O-C**H**$_2$-COOR
4,81	**d**, J = 15,9 Hz		
3,85	**q**, J = 7,3 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH_3
2,58	**t**, J = 6,8 Hz	2H	4-C**H**$_2$ (Chroman)
2,42	**d**, J = 7,0 Hz	2H	-C**H**$_2$-CH$(CH_3)_2$
2,08	**s**	3H	5-C**H**$_3$, 7-C**H**$_3$, 8-C**H**$_3$,
1,99	**s**	3H	
1,95	**s**	3H	
1,89-1,69	**m**	3H	3-C**H**$_2$ (Chroman), -CH_2-C**H**$(CH_3)_2$
1,59-1,08	**m**	24H	Phenyl-CH-C**H**$_3$, CH, CH_2
1,23	**s**	3H	2-CH_3
0,90-0,83	**m**	18H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette) -CH_2-CH$(CH_3)_2$

Beispiel 8:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Diclofensäure
Spacer: Glycolsäure
Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 34 h
Aussehen: weiß-gelbliches Harz
Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 4/1)

Elementaranalyse		C	H	N
bezogen auf (766,90)	$C_{45}H_{61}Cl_2NO_5$	ber. 70,48 %	8,02 %	1,83 %
		gef. 70,76 %	8,17 %	1,74 %

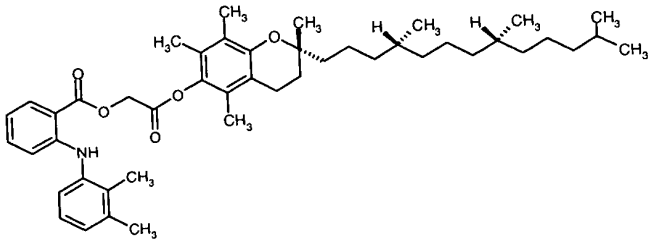
IR (KBr) 3368, 1763, 1745 cm^{-1}

MS(CI) 766,2 $(M+1)^+$

^1H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,34-7,24	**m**	3H	Phenyl-H
7,42	**dt,** J = 7,7 Hz, J = 1,7 Hz	1H	
7,01-6,92	**m**	2H	
6,55	**d,** J = 8,0 Hz	1H	
6,70	**'s'** (br)	1H	NH
4,95	**s**	2H	-O-C**H$_2$**-COOR
3,96	**s**	2H	Ph-C**H$_2$**-COOR
2,57	**t,** J = 6,8 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,07	**s**	3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
2,00	**s**	3H	
1,95	**s**	3H	
1,85-1,69	**m**	2H	3-C**H$_2$** (Chroman)
1,60-1,08	**m**	21H	CH, CH_2
1,22	**s**	3H	2-CH_3
0,88-0,82	**m**	12H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiel 9:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: Mefenaminsäure
Spacer: Glycolsäure
Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 66 h
Aussehen: hellgelbes Schaumharz
Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 10/1)

		C	H	N
Elementaranalyse				
bezogen auf (712,03)	$C_{46}H_{65}NO_5$	ber. 77,60 %	9,20 %	1,97 %
		gef. 77,34 %	8,97 %	2,12 %

IR (KBr) 3336, 1779, 1690 cm^{-1}

MS(CI) 712,3 $(M+1)^+$

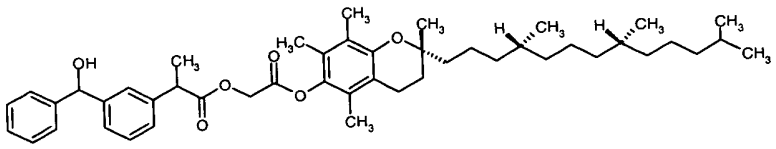
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
9,12	s	1H	NH
8,08	dd, J = 8,0 Hz, J = 1,6 Hz	1H	Phenyl-H
7,30-7,01	m	4H	
6,73-6,63	m	2H	
5,11	s	2H	-O-C**H$_2$**-COOR
2,59	t, J = 6,5 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,33	s	3H	2 × Ph-C**H$_3$**
2,16	s	3H	
2,09	s	3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
2,06	s	3H	
2,02	s	3H	
1,86-1,70	m	2H	3-C**H$_2$** (Chroman)
1,58-1,02	m	21H	CH, CH_2
1,23	s	3H	2-CH_3
0,88-0,82	m	12H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiele für kombinierte Bioprecursor-Carrier-Prodrugs:

Die Reduktion der Ketofunktion erfolgt im Rahmen der Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Umsetzung mit Wasserstoff bei 50 Psi in Gegenwart eines geeigneten Katalysators; nach Aufnahme der erforderlichen Wasserstoffmenge wird die Reaktion abgebrochen. Anschliessend wird die entsprechende O-acylierte Glycolsäure aktiviert und mit Tocopherol umgesetzt.

Beispiel 10:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: (C=O)-teilreduziertes Ketoprofen

Spacer: Glycolsäure

Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 60 h

Aussehen: hellgelbes zähes Öl

Reinigung: Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 4/1)

Elementaranalyse		C	H
bezogen auf	$C_{47}H_{66}O_6$	ber. 76,20 %	9,00%
	$\times$ 0,2 CH_2Cl_2	gef. 76,35 %	8,83%

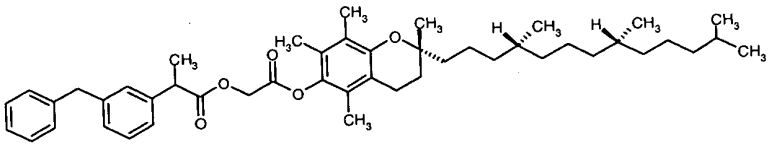
IR (KBr): 3428, 1775, 1746 cm^{-1}

MS(CI): 727,6 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,36-7,17	**M**	9H	Phenyl-H
5,69	**S**	1H	C**H**-OH
4,82	**s**	2H	-O-C**H$_2$**-COOR
3,84	**q**, J = 7,0 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH$_3$
2,56	**t**, J = 6,6 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,45	**s** (br)	1H	CH-O**H** (D_2O-austauschbar)
2,08 1,96 1,93	**s** **s** **s**	3H 3H 3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
1,84-1,67	**m**	2H	3-C**H$_2$** (Chroman)
1,52	**d**, J = 7,0 Hz	3H	Phenyl-CH-C**H$_3$**
1,60-1,09	**m**	21H	CH, CH_2
1,18	**s**	3H	2-C**H$_3$** (Chroman)
0,88-0,83	**m**	12H	4 × CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Beispiel 11:



Wirkstoff-Komponenten: NSAID: (C=O)-reduziertes Ketoprofen
Spacer: Glycolsäure
Antioxidans: α-Tocopherol

Reaktionszeit 60 h
Aussehen: hellgelbes zähes Öl
Reinigung Säulenchromatographie: stationäre Phase: Kieselgel, mobile Phase: Dichlormethan / Petrolether (Verhältnis: 4/1)

			C	H
Elementaranalyse				
bezogen auf	$C_{47}H_{66}O_5$	ber.	78,60 %	9,37 %
	$\times$ 0,4 H_2O	gef.	78,58 %	9,11 %

IR (KBr) 1779, 1748 cm^{-1}

MS(CI) 711,3 $(M+1)^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)

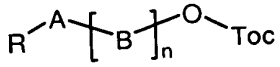
δ-Werte [ppm]	Multiplizität	rel. Intensität	Zuordnung
7,30-7,01	**m**	9H	Phenyl-H
4,91 4,80	**d**, J = 16,1 Hz **d**, J = 16,1 Hz	2H	-O-C**H$_2$**-COOR
3,92	**s**	2H	Phenyl-C**H$_2$**-Phenylen-
3,83	**q**, J = 7,1 Hz	1H	Phenyl-C**H**-CH_3
2,58	**t**, J = 6,6 Hz	2H	4-C**H$_2$** (Chroman)
2,08 1,98 1,94	**s** **s** **s**	3H 3H 3H	5-C**H$_3$**, 7-C**H$_3$**, 8-C**H$_3$**,
1,85-1,73	**m**	2H	3-C**H$_2$** (Chroman)
1,59-1,02	**m**	24H	Phenyl-CH-C**H$_3$**, CH, CH_2
1,23	**s**	3H	2-C**H$_3$** (Chroman)
0,89-0,83	**m**	12H	4 $\times$ CH_3 (Tocopherol-Seitenkette)

Die erfindungsgemäßen chemischen Verbindungen enthaltend Tocopherol sowie zumindest einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff sind aufgrund ihrer unterschiedlichen pharmazeutischen Wirkstoffgruppen für die Heilung bzw. Prophylaxe von insbesondere entzündlichen Erkrangungen deshalb geeignet, da der vorzugsweise aus der Gruppe der non-steroidalen Entzündungshemmer ausgewählte pharmazeutische Wirkstoff den entzündlichen Prozeß reduziert oder sogar unterbricht, wogegen der Tocopherolrest als Antioxidans wirkt. In diesen chemischen Verbindungen sind der eingesetzte pharmazeutische Wirkstoff sowie das eingesetzte Tocopherol entweder direkt oder über einen Spacer miteinander verknüpft. Diese chemisch fixierte Kombination zweier

pharmazeutischer Wirkstoffe bewirkt bei der Verwendung als Arzneimittel bzw. Prodrug einen höheren Grad an Wirksamkeit bzw. eine für den Patienten erhöhte Verträglichkeit. Diese vorteilhaften Effekte können insbesondere bei der Langzeittherapie, wie dies u.a. bei Erkrankungen des Zentralnervensystems erforderlich ist, ausgenützt werden.

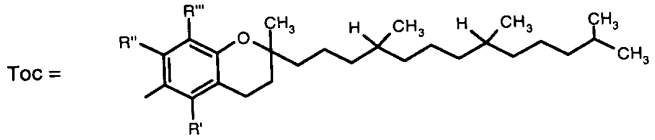
Ansprüche:

1. Chemische Verbindungen in Form ihrer Racemate, Enantiomere bzw. Diastereomere mit der allgemeinen Formel I



(I)

worin R für den unveränderten Teil eines variablen pharmazeutischen Wirkstoffmoleküls, B für einen Spacer und Toc mit der Formel



und R', R" und R"' gleich H oder Methyl für Tocopherol sowie A für C=X, SO_m, X bzw. CH_2 stehen, wobei X gleich O, S oder NR^1 (bei n ≥ 1) bzw. S oder NR^1 (bei n = 0) und B eine Gruppierung $X-R^2-Y$ mit Y gleich C=X, SO_m oder $C(XR^3)R^4$ bedeuten und n gleich 0 bis 6, vorzugsweise 0,1, 2 oder 3 ist und m für 1 oder 2 steht, wobei R^1 für H, C_1 bis C_{10} -Alkyl, vorzugsweise C_1 bis C_6-Alkyl bzw. Aryl, Het oder einen über einen C_1 bis C_6 -Spacer, vorzugsweise C_1 bis C_3 gebundenen Aryl- bzw. Het-Rest steht und wobei R^2 aus der Gruppe Alkylen-, Arylen- bzw. Het-Spacer sowie Kombinationen daraus ausgewählt ist, wobei diese entweder direkt oder über den Rest A bzw. über die Gruppierung X_o-A-X_p miteinander verknüpft sind, wobei o und p gleich 0, 1 oder 2 sind und diese gleich oder verschieden sein können, und wobei R^3 und R^4 für H, C_1 bis C_{10} -Alkyl, vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl bzw. Aryl, Het oder einen über einen C_1 bis C_6 ,vorzugsweise C_1 bis C_3-Spacer gebundenen Aryl- bzw. Het-Rest stehen.

2. Verbindung der allgemeinen Formel I nach Patentanspruch 1, worin R-A für A gleich C=O einen Acylrest eines pharmazeutischen Wirkstoffes aus der Gruppe der nicht-steroidalen Entzündungshemmer bezeichnet.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin R-A für A gleich C=O einen Acylrest eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers ausgewählt aus der Gruppe Acetylsalicylsäure, Diclophensäure, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Naproxen sowie Abkömmlingen hievon, insbesondere Reduktionsprodukte des Indometacins sowie des Ketoprofens darstellt.

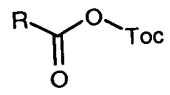
4. Chemische Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin die Reste R^1, R^2, R^3 und R^4 aus der Gruppe der unverzweigten, verzweigten bzw. cyclischen, gesättigten oder mit Doppel- und/oder Dreifachbindung(en) teilweise ungesättigten unsubstituierten oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN, NO_2, NR^6R^7, CHO, SO_mAlkyl, OR^6, COR^6, $COOR^6$, $COCOR^6$ sowie $CONR^6R^7$ substituierten Kohlenwasserstoffe ausgewählt sind.

5. Chemische Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin der Arylrest aus der Gruppe der unsubstituierten oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN, Alkyl, CF_3, NO_2, NR^6R^7, CHO, SO_mAlkyl, OH, OR^6, COR^6, $COOR^6$, $COCOR^6$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$ substituierten bzw. Aryl- oder Het-substituierten Phenylreste ausgewählt ist, wobei der Phenylrest gegebenenfalls mit weiteren cyclischen Verbindungen kondensiert ist.

6. Chemische Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Alkyl- bzw. Arylreste die Bedeutung gemäß Ansprüche 4 und/oder 5 haben, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste R^6 und R^7 für H, C_1 bis C_{10}-Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder für einen C_1 bis C_6-Spacer gebundenen Aryl- bzw. Heteroarylrest stehen.

7. Chemische Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 mit einer Substitution nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest Het eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclen mit 5 bis 10 Ringgliedern sowie wenigstens einem Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel darstellt, wobei gegebenenfalls der Heterocyclus an einen weiteren Carbocyclus oder Heterocyclus ankondensiert ist.

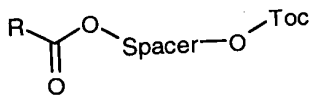
8. Chemische Verbindungen in Form ihrer Racemate, Enantiomere bzw. Diastereomere mit der allgemeinen Formel I (1)



I (1)

worin R und Toc die Bedeutung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 haben.

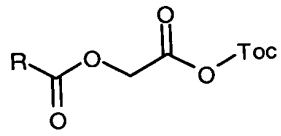
9. Chemische Verbindungen in Form ihrer Racemate, Enantiomere bzw. Diastereomere mit der allgemeinen Formel I (2)



I (2)

worin R, Spacer sowie Toc die Bedeutung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 haben.

10. Chemische Verbindungen in Form ihrer Racemate, Enantiomere bzw. Diastereomere der allgemeinen Formel I (3)



I (3)

worin R und Toc die Bedeutung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 haben.

11. Carrierverknüpfte Prodrugs für nicht-steroidale Entzündungshemmer und Tocopherol enthaltend zumindest eine chemische Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form oder als physiologisch unbedenkliches Salz und/oder Solvat.

12. Kombinierte Bioprecursor-Carrier-Prodrugs enthaltend zumindest eine chemische Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form oder als physiologisch unbedenkliches Salz und/oder Solvat.

13. Kombinierte Bioprecursor-Carrier-Prodrugs nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass am pharmazeutisch aktiven Rest R bzw. am Tocopherolrest ein oder mehrere zusätzliche Derivatisierungen vorgenommen werden.

14. Verfahren zur Herstellung eines kombinierten Bioprecursor-Carrier-Prodrugs nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die für den Bioprecursor charakteristische Funktion durch Reduktionsreaktion eingeführt wird.

15. Arzneimittel enthaltend zumindest eine chemische Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form oder als physiologisch unbedenkliches Salz und/oder Solvat.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine chemische Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form und/oder in Form des entsprechenden physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates mit für in der Pharmazie üblichen Zusatzstoffen versetzt wird.

17. Verwendung einer chemischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form bzw. in Form der entsprechenden physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bzw. Prophylaxe von degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Morbus Alzheimer, Lewy Body Demenz, Parkinson'scher Erkrankung, Morbus Huntington (Chorea), Multisystem-Atrophie und anderen ähnlichen Erkrankungen.

18. Verwendung einer chemischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form bzw. in Form der entsprechenden physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzzuständen oder Entzündungsreaktionen, insbesondere zur Dauertherapie chronischer Zustände.

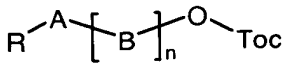
19. Verwendung einer chemischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form bzw. in Form der

entsprechenden physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung von peroral, transdermal, transmucosal, rektal, inhalativ, intracerebroventrikulär verabreichbaren Arzneimitteln.

20. Verwendung einer chemischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in isolierter Form bzw. in Form der entsprechenden physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung von für Implantate und/oder Injektionen und/oder Infusionen geeigneten Arzneimittel-Verabreichungsformen.

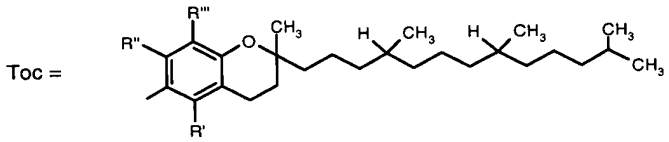
Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft chemische Verbindungen in Form ihrer Racemate, Enantiomere bzw. Diastereomere mit der allgemeinen Formel I



(I)

worin R für den unveränderten Teil eines variablen pharmazeutischen Wirkstoffmoleküls, B für einen Spacer und Toc mit der Formel



und R', R" und R"' gleich H oder Methyl für Tocopherol sowie A für C=X, SO_m, X bzw. CH_2 stehen, wobei X gleich O, S oder NR^1 (bei n ≥ 1) bzw. S oder NR^1 (bei n = 0) und B eine Gruppierung $X\text{-}R^2 - Y$ mit Y gleich C=X, SO_m oder $C(XR^3)R^4$ bedeuten und n gleich 0 bis 6, vorzugsweise 0,1, 2 oder 3 ist und m für 1 oder 2 steht, wobei R^1 für H, C_1 bis C_{10} -Alkyl, vorzugsweise C_1 bis C_6-Alkyl bzw. Aryl, Het oder einen über einen C_1 bis C_6 -Spacer, vorzugsweise C_1 bis C_3 gebundenen Aryl- bzw. Het-Rest steht und wobei R^2 aus der Gruppe Alkylen-, Arylen- bzw. Het-Spacer sowie Kombinationen daraus ausgewählt ist, wobei diese entweder direkt oder über den Rest A bzw. über die Gruppierung $X_o\text{-}A\text{-}X_p$ miteinander verknüpft sind, wobei o und p gleich 0, 1 oder 2 sind und diese gleich oder verschieden sein können, und wobei R^3 und R^4 für H, C_1 bis C_{10} -Alkyl, vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl bzw. Aryl, Het oder einen über einen C_1 bis C_6 ,vorzugsweise C_1 bis C_3-Spacer gebundenen Aryl- bzw. Het-Rest stehen.